

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO:
ESTUDO DE 37 CASOS, ESTADIOS CLÍNICOS I E II,
TRATADOS NO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA DO
HOSPITAL DE CARIDADE, EM FLORIANÓPOLIS.

FLORIANÓPOLIS, MAIO DE 1996

ANDRÉA CAMPOS BORGES

9,0
Ag.

**CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO:
ESTUDO DE 37 CASOS, ESTÁDIOS CLÍNICOS I E II,
TRATADOS NO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA DO
HOSPITAL DE CARIDADE, EM FLORIANÓPOLIS.**

*Trabalho de conclusão do Curso de
Graduação em Medicina da
Universidade Federal de Santa
Catarina*

Orientador: Norberto Paulo Kuhnen

Florianópolis, maio de 1996

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de minha inspiração .

Aos meus pais, pelo exemplo de desprendimento e solidariedade prestados.

Ao Orientador, Dr. Norberto Paulo Kuhnen pela dedicação, amizade e interesse na elaboração deste trabalho.

Ao Professor Lúcio Botelho e Antônio Carlos Marasciulo, pela análise estatística.

Aos Funcionários do Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade, pelo apoio recebido.

Ao colega Alexandre Silvério, pela colaboração prestada.

Ao Saint Clair, pelo apoio e compreensão, nas horas de ausência.

À Ivalda Delorme dos Santos e Josué S. Gonçalves, e a todos aqueles que de uma forma direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	05
ABSTRACT.....	06
INTRODUÇÃO	07
REVISÃO DE LITERATURA	09
PACIENTES E MÉTODOS	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMO

No período de janeiro de 1985 a dezembro de 1990, foram atendidas no Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade, em Florianópolis, 37 pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino, estadios clínicos I e II, submetidas ao tratamento radioterápico exclusivo. O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil destas pacientes atendidas no Serviço. Caracteristicamente, a idade média das pacientes foi de 45,8 anos e o estadio clínico mais frequente foi o II B (78,4%). Campos de Lages foi o local de maior procedência das pacientes, no Estado (35,1%). A média de idade da primeira relação sexual foi de 18,6 anos e o número médio de gestações e paridades foi de 6,7 e 5,7, respectivamente. Os sintomas mais comuns foram o sangramento vaginal (70,3%) e a leucorréia (62,2%). O tratamento foi realizado através da associação entre a irradiação externa da pelve e a braquiterapia em baixas taxas de dose. O tempo médio de seguimento das pacientes após o tratamento foi de 42,5 meses e as complicações mais frequentes foram encontradas na vagina, reto e bexiga. As recidivas ocorreram em 17,1% das pacientes. Apesar do aperfeiçoamento nas técnicas e nos aparelhos de radioterapia, esse método ainda continua limitado e falho, o que salienta a necessidade de um maior incentivo na prevenção e diagnóstico precoce desta neoplasia.

ABSTRACT

From January 1985 to December 1990, were studied 37 cases of squamous cell carcinoma of the uterine cervix, clinical stages I and II, treated with radioterapy alone, at Radiotherapy Service at Hospital de Caridade in Florianópolis. The purpose of the present study was evaluate the patients profile attended at this Service. The average age was 45,8 years old and the most common clinical stage was IIB, been the patients origin more frequently from Campos de Lages town. The median intercourse age was 18,6 years old and the median number of pregnancy and delivery was 6,7 and 5,7, concerning. The symptoms more common were lose vaginal blood and leucorrhoea. The treatment was realized with association between external radiation therapy and low-dose rate intracavitary. The median time of patients accompaniment after the end of the treatment was 42,5 months and the side effects most common were found in vagina, bladder and rectum. The failure occured in 17,1% of the patients. In spite of improvement in the radiotherapy technic and equipament, this treatment continue limited been need more impulse in the prevention and early desease diagnosis.

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermóide invasor do colo uterino é uma neoplasia maligna que se origina a partir das células de revestimento da cérvix. Esta neoplasia é particularmente incidiosa, iniciando-se lentamente e progredindo em estágios até se tornar incontrolável. Suas vítimas são cercadas pelo sofrimento, tensão psicológica, trauma por modificação da imagem corporal, isolamento social, modificações no relacionamento familiar e orçamento, além de conviver com a possibilidade da morte pela doença.

O carcinoma cervical, apesar dos programas de triagem, continua afetando grande número de mulheres em todo mundo. No Brasil, sobretudo nas regiões Norte, Nordeste, e Centro Oeste, esta neoplasia é a mais freqüente entre as mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama nas regiões Sul e Sudeste ⁽²⁷⁾.

A neoplasia cervical está entre as primeiras doenças malignas tratadas satisfatoriamente. A descoberta do rádio, no final do século passado e o desenvolvimento dos implantes radioativos, bem como o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas vieram assumir um importante papel no controle desta neoplasia ⁽³⁸⁾.

Cerca de 70% das pacientes, na ocasião do diagnóstico, se encontram em estágios avançados, o que torna o tratamento cirúrgico radical impossível

de ser realizado, restando-lhes como opção terapêutica a radioterapia (RT)⁽⁴⁴⁾.

O Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade (SRHC), em Florianópolis - Santa Catarina, inaugurado em 1971, em função do seu arsenal terapêutico e experiência acumulada no tratamento do câncer cervical, é considerado o centro de referência em nosso meio, prestando tratamento radioterápico exclusivo ou associado a outras modalidades terapêuticas, às pacientes dos mais diversos municípios do Estado.

O objetivo do presente estudo é fazer uma análise retrospectiva de 37 pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor de colo uterino, estadios I e II, atendidas no SRHC (Fpolis-SC), no período de janeiro de 1985 a dezembro de 1990, que foram submetidas ao tratamento radioterápico exclusivo.

REVISÃO DE LITERATURA

O câncer do colo do útero é o tumor maligno mais freqüente localizado nos órgãos genitais femininos, sendo responsável pela morte de um grande número de mulheres em fase produtiva da vida, sobretudo nos países em desenvolvimento^(1, 19, 27, 31, 33, 36 e 49).

Calcula-se que no Brasil, a cada ano, ocorrerão aproximadamente 18.000 a 20.000 casos deste câncer, levando à morte cerca de 6.000 mulheres⁽³⁶⁾.

O estudo do câncer cervical sempre despertou o interesse de pesquisadores, não só pela freqüência com que ele ocorre mas também por se conhecer muito a respeito de sua evolução natural e assim poder servir como modelo para o diagnóstico precoce e tratamento de outras formas de câncer^(1, 16, 19, 27, 33 e 40).

Esta neoplasia costuma acometer mulheres com idades entre 30 e 60 anos, com algumas variações para mais ou menos e com pico de incidência em torno dos 45 a 49 anos^(7, 16, 33, 36, 40, 44, 45 e 49). Nos casos em que o tumor aparece associado à gravidez (0,7% de carcinoma invasor para cada 1.000 gestações), a idade média de acometimento situa-se entre 33 e 38 anos⁽¹⁵⁾.

Os tipos histológicos mais frequentemente encontrados são o carcinoma epidermóide, que perfaz 90-95% dos casos e o adenocarcinoma

em 5% dos casos. Este se origina a partir do epitélio cilíndrico do canal cervical ao passo que aquele no epitélio escamoso da cérvix^(7, 14, 16, 19, 33, 36, 38, 40 e 51). Os outros 5% ficam distribuídos entre os carcinomas epitelial misto, neuroendócrino e indiferenciado^(14 e 38).

Ao exame microscópico, as células neoplásicas exibem alterações citoplasmáticas e nucleares, hipercromatose, figuras de mitose anormais e cariorréxis^(5, 33 e 40). Inicialmente estas células se encontram confinadas apenas no epitélio de revestimento cervical (carcinoma intra epitelial), mas à medida que a doença vai evoluindo elas transpõem a membrana basal (carcinoma invasor), ganhando o estroma conectivo, estruturas vizinhas à cérvix, vasos sanguíneos e linfáticos^(5, 7, 14, 16, 20, 33, 38, 40, 44 e 45). A causa desta invasão talvez seja a multiplicação acelerada das células neoplásicas, levando a um aumento da tensão intra epitelial e consequente ruptura da membrana ou ainda uma diminuição da atividade imunológica ao nível do tecido conectivo subjacente ao carcinoma intra epitelial⁽⁴⁵⁾. Quando o percentual de células malignas chegar a 25%, o carcinoma epidermóide invasor é tido como bem diferenciado, se variar entre 25 e 50% é moderadamente diferenciado e se superar 50% é pouco diferenciado^(7, 14, 40 e 45). Histologicamente, cerca de 65% destes tumores são compostos por grandes células não queratinizadas, 25% por grandes células queratinizadas e apenas 10% por pequenas células escamosas indiferenciadas⁽¹⁶⁾.

Nas etapas iniciais de invasão, não são observadas alterações macroscópicas ao nível da cérvix⁽⁴⁵⁾. Com o desenvolvimento tumoral vão ocorrendo uma série de modificações e a lesão pode adquirir um aspecto exofítico (padrão mais comum), ulcerado ou infiltrativo^(7, 14, 16, 33, 38, 40 e 45).

A etiologia do carcinoma cervical, como a do demais cânceres, ainda permanece desconhecida^(7, 27 e 40). Sabe-se que este câncer é mais comum em mulheres da raça negra^(1, 5, 7, 40, 49, 50 e 51), bem como em populações pobres com baixo nível sócio econômico e cultural e com hábitos de higiene e alimentação precários^(5, 33 e 49).

Estudos epidemiológicos mostram a existência dos chamados “fatores de risco” que parecem estar relacionados com a neoplasia da cérvix uterina^(1, 10, 16, 19, 20, 27 e 40). Tais alterações ocorrem pela ação direta destes fatores ou através da interação de seus metabólitos ou outros carcinógenos, aumentando a suscetibilidade da inflamação ou da reparação do epitélio⁽¹⁰⁾. Estes fatores incluem: (1) a exposição sexual precoce (entre 15 e 20 anos)^(11, 12, 40, 41 e 51); (2) idade da primeira gestação igual ou inferior a 16 anos e seguida de multiparidade^(12, 19, 40 e 41); (3) promiscuidade sexual masculina e/ou feminina^(1 e 27); (4) multiplicidade de parceiros^(1, 6, 11 e 12); (5) parceiro único que tivera múltiplas parceiras ou que convivera com outras portadoras de alguma forma de câncer cervical^(10 e 19); (6) mulheres cujos parceiros eram portadores de carcinoma peniano ou verruga genital^(1, 10, 28 e 43); (7) infecção do trato genital inferior (*N. gonorrhoeae*; *T. pallidum*; *T. vaginalis*; *G. vaginalis*; *C. trachomatis*; *Mycoplasma*; Citomegalovírus; Herpes simples tipo II (que é mutagênico e induz aberrações cromossômicas); HPV subtipos 16, 18, 31, 33 e 35)^(6, 10, 12, 19, 28 e 40); (8) hábitos de higiene precários (a circuncisão do parceiro^(4, 5 e 7), favorecendo uma melhor higienização peniana, parece ser a causa da menor incidência desta neoplasia nas mulheres judias).

Nos últimos 20 anos muitos estudos na área da virologia vem sendo realizados. Estes permitiram a detecção do DNA do HPV (seja sob a forma episomal ou integrado ao genoma celular) em células normais,

coilocitóticas e neoplásicas, porém ainda faltam indícios definitivos de que a infecção pelo HPV, isoladamente, possa levar ao desenvolvimento do câncer cervical^(2,12, 16, 19, 38, 54, 56 e 57), ou seja, outros agentes ou cofatores também podem estar envolvidos^(14, 27, 28 e 38). Os agentes implicados como cofatores incluem: (1) as alterações imunológicas locais na cérvix (por mutação nas células de Langerhans)^(1 e 19); (2) o fumo (pela presença de carcinógenos como a nicotina e a cotinina)^(1, 10, 17, 19, 28, 41, 51 e 54); (3) consumo de álcool ou cocaína^(19 e 51); (4) o líquido seminal (por conter a espermina e espermidina, que são responsáveis por alterações no DNA celular e pela inibição das células NK (Natural Killer)^(19, e 28); (5) carências nutricionais (principalmente as vitaminas (A, E, C), o β -caroteno e os folatos)^(1, 10, 19 e 58); (6) o uso de anticoncepcionais orais (pela supressão no processo de maturação normal do epitélio cervical e por promoverem a ectopia do epitélio cilíndrico do canal endocervical)^(1, 1, 19, 25, 41 e 54) e (7) a imunossupressão⁽²⁹⁾. Devido a forte ligação entre o carcinoma cervical e a exposição sexual, alguns autores enquadram essa neoplasia no grupo das doenças sexualmente transmissíveis^(1, 5, 7, 10, 16, 19, 38 e 40).

Cerca de 90% dos carcinomas de células escamosas se desenvolvem na junção escamocolunar do colo (JEC), no local conhecido como zona de transformação^(7, 16 e 33). O epitélio colunar endocervical, por ação estrogênica, se torna evertido (principalmente na adolescência, gravidez e pós parto) e devido a constante exposição ao pH vaginal, sofre metaplasia para o tipo escamoso (mais protetor)⁽⁴⁰⁾. É durante este processo que o epitélio parece ser sensível aos agentes mutagênicos (“fatores de risco”). Estes agentes levam a formação de uma zona de transformação atípica (anormal) e caso a resposta do hospedeiro seja inadequada, ocorrerá um crescimento desordenado dessas células conhecido como displasia ou

neoplasia intra epitelial cervical (NIC) ^(16 e 27). A displasia é subdividida em leve ou NIC I (comprometimento inferior a 1/3 na espessura do epitélio) , moderada ou NIC II (envolvimento de 1/3 a 2/3 da espessura do epitélio) e grave ou NIC III (2/3 ou mais da espessura estão comprometidos) ^(16, 33 e 40). Quando toda espessura do epitélio escamoso for substituída por células anormais indiferenciadas, estamos diante do carcinoma *in situ* ⁽⁴⁰⁾. As lesões displásicas tanto podem regredir quanto evoluir para os graus subsequentes (mais elevados) ^(16 e 33) e portanto quanto mais grave for o grau maior será a velocidade no desenvolvimento do carcinoma *in situ* ou invasor ⁽¹⁶⁾. Na maioria das vezes, a forma pré invasora da doença se mantém estável durante 7 a 10 anos antes de ultrapassar os limites da membrana basal do epitélio e invadir o estroma cervical ^(7, 27 e 40).

O carcinoma cervical tende a ser assintomático quando for *in situ* ou apresentar microinvasão ^(18, 33, 38, 40 e 45). Na maioria dos casos, a manifestação mais precoce do carcinoma francamente invasor é o sangramento vaginal e que pode ser notado no período intermenstrual, após o coito, esforço físico intenso ou exame pélvico simples ^(5, 7, 40 e 45). Usualmente está presente uma secreção anormal, por vezes purulentas, rósea ou sanguinolenta (aspecto de lavado de carne fresca) e com odor fétido ^(5, 7, 40 e 45). À medida que a doença avança, tanto o sangramento quanto a secreção se tornam mais freqüentes e abundantes e a crescente ulceração e infecção secundária tornam essa secreção cada vez fétida ^(40 e 45).

Outros sintomas que ocorrem mais tardiamente incluem: (1) a dor pélvica, que geralmente é unilateral e irradiada para quadris (comprometimento dos paramétrios) ou coxas (comprometimento do plexo ciático), associada com edema unilateral do membro inferior (comprometimento linfático e venoso); (2) sintomas de irritabilidade vesical

como disúria, polaciúria e hematúria (por comprometimento do septo vesicovaginal); (3) desconforto retal, traduzido por puxos, tenesmo, sangramento retal ou obstrução (decorrente da propagação posterior da doença); (4) formação de fistulas e (5) outros (astenia, anorexia, emagrecimento, anemia e insuficiência renal) ^(7, 33, 38, 40, 45 e 49).

O diagnóstico do câncer cervical é baseado: (1) na história clínica (sinais/sintomas sugestivos, fatores de risco); (2) no exame físico geral (gânglios, edema ...) e ginecológico (ao qual deve estar incluído o toque retal para melhor avaliação dos parâmetros); (3) na citologia oncológica (econômica, rápida, simples, indolor, precisa nas formas assintomáticas do câncer e passível de repetição ^(5, 18, 33 e 40); apresenta índice de falso negativo de até (20%); (4) na colposcopia (que por aumentar cerca de 10 a 40 vezes as células cervicais, permite a localização de áreas suspeitas na zona de transformação atípica - o epitélio branco, pontilhado, mosaico, leucoplasia e vasos sanguíneos anômalos - suas dimensões e gravidade ⁽⁴⁰⁾; este método deve ser complementado com a curetagem endocervical pois só examina a parte visível do colo ⁽⁴⁰⁾; (5) na biópsia (dirigida por colposcopia ou pelas áreas iodo-negativas detectadas pelo teste de Schiller ou ainda de forma aleatória (biópsia dos “quatro quadrantes”), que pode apresentar o inconveniente de deixar passar focos de doença invasiva)⁽⁴⁰⁾; (6) na conização diagnóstica do colo (é importante no diagnóstico do carcinoma *in situ* ou invasor, especialmente nos casos em que a JEC não é visualizada) ⁽⁴⁰⁾.

Há uma variedade de lesões no colo que podem ser confundidas com o câncer e por isso devem ser sempre lembradas: a ectopia cervical; cervicite aguda ou crônica; condiloma acuminado; tuberculose cervical; ulcerações secundárias às doenças venéreas (sífilis, granuloma inguinal,

linfogranuloma venéreo); aborto de gravidez cervical; ¹⁶cariocarcinoma metastático e mais raramente as lesões da actinomicose ou da esquistossomose ^(5 e 7). Nestes casos a biópsia se impõe ⁽⁷⁾.

Uma vez diagnosticado, o câncer cervical deve ser classificado (estadiado) clinicamente de acordo com a extensão da lesão para se determinar o prognóstico, a melhor opção terapêutica, bem como estabelecer uma comparação entre os métodos terapêuticos disponíveis ^(7, 38 e 40).

A classificação mais frequentemente utilizada é a proposta pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), revisada em 1985 (quadro 1)⁽³⁸⁾.

Quadro I - Estadiamento da FIGO do Carcinoma Cervical (Revisado em 1985):

Carcinoma Pré-invasivo	
Estágio 0:	Carcinoma <i>in situ</i> : carcinoma intra-epitelial
Carcinoma Invasivo	
Estágio 1:	Carcinoma limitado à cérvix (deve-se desconsiderar a extensão para o corpo)
IA:	Carcinoma pré-clínico
	IA1: Invasão microscópica mínima evidente no estroma (invasão inicial do estroma)
	IA2: Lesões detectadas microscopicamente que podem ser medidas. Os limites superiores da medida não devem ser mais profundos do que 5 mm da base do epitélio (superficial ou glandular). Uma segunda dimensão, a disseminação horizontal, não deve exceder 7 mm. As lesões maiores são estagiadas como IB.
IB:	Todas as outras lesões do estágio I
Estágio II:	O carcinoma se estende além da cérvix, tanto para a vagina como para o paramétrio, mas não para o terço inferior da vagina nem para a parede pélvica.
IIA:	Sem comprometimento parametrial evidente
IIB:	Comprometimento parametrial evidente
Estágio III:	O carcinoma se estende para o terço inferior da vagina ou da parede pélvica. A hidronefrose ou um rim não-funcionante, a menos que saibamos ser devido a outra causa, requer classificação no estágio IIIB.
IIIA:	Coprometimento do terço inferior da vagina. Sem extensão para a parede pélvica.
IIIB:	Extensão para a parede pélvica ou hidronefrose ou um rim não-funcionante
Estágio IV:	O carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa da bexiga ou reto. O edema bolhoso não permite a classificação no estágio IV
IVA:	Disseminação para a bexiga ou reto
IVB:	Disseminação para órgãos distantes

Na rotina do estadiamento deve-se incluir obrigatoriamente (além da história clínica, exame físico e ginecológico), o hemograma, provas de função renal e hepática, exame anatomopatológico, urografia excretora, Rx

de tórax, retossigmoidoscopia e cistoscopia. Quando necessário, pode-se lançar mão da ultrassonografia (US), da tomografia axial computadorizada (TAC) e da ressonância magnética (RM) ^(38, 40 e 44). Nesta classificação, variáveis prognósticas como volume tumoral e comprometimento ganglionar não são abordadas ^(38 e 40).

O tipo de tratamento para o carcinoma cervical é baseado no estágio da lesão e nas condições clínicas da paciente ⁽⁴⁵⁾ e deve ser cuidadosamente escolhido, numa primeira intervenção, visto que a doença recidivante raramente é curável. ^(20 e 38). Tanto a cirurgia quanto a radioterapia (ou a combinação de ambas), tem proporcionado resultados satisfatórios, principalmente nos estágios iniciais da doença invasiva ⁽⁴⁰⁾. A quimioterapia não é considerada uma boa opção terapêutica ⁽⁵²⁾.

Os procedimentos cirúrgicos e suas indicações encontram-se no quadro II ^(7, e 52).

Quadro II - Procedimentos Cirúrgicos X Indicações:

PROCEDIMENTO	INDICAÇÕES
Conização	- pacientes jovens com NIC III
Amputação do Colo	- pacientes idosas com NIC III - lesões IA menores que 3 mm, sem evidência de comprometimento linfático ou vascular.
Histerectomia abdominal total	- lesões IA maiores que 3 mm, sem êmbolos neoplásicos.
Cirurgia de Wertheim-Meigs*	- lesões IA, maiores ou menores que 3 mm, com comprometimento linfático ou vascular. - nas lesões IB e IIA
Exanteração pélvica **	- quando há recidiva central (após histerectomia radical ou radioterapia)

* - Consiste numa histerectomia abdominal associada à anexectomia bilateral, parametrectomia, colpectomia parcial e linfadenectomia pélvica.

** - Consiste numa histerectomia radical associada com linfadenectomia pélvica, remoção da bexiga ou do reto, da vagina e talvez da vulva.

A combinação da cirurgia com a radioterapia (RT) tem sua indicação nos tumores exofíticos (4 - 6 semanas antes da cirurgia, para prevenir a infecção ou a disseminação neoplásica durante a manipulação cirúrgica) ou após a cirurgia, quando os linfonodos ressecados estiverem comprometidos (52).

O tratamento radioterápico exclusivo está indicado em pacientes com lesões IA, IB e IIA que forem obesas ou em condições clínicas desfavoráveis e em todas as outras com estadios IIB, III e IV (52). Este é realizado através da combinação de dois métodos: (1) A RT intra cavitária ou braquiterapia de alta taxa de dose (irídio 192) ou de baixa taxa de dose

(césio 137); (2) a RT externa ou teleterapia de megavoltagem (por cobalto ou acelerador linear) incluindo a pelve e paramétrios. A primeira, visa destruir as lesões situadas na cúpula vaginal, cérvix e a cavidade uterina, enquanto a segunda tem por finalidade esterilizar a doença microscópica que possa existir nos linfonodos pélvicos, reduzir o tumor central na cérvix e nos tecidos paracervicais e favorecer a colocação dos implantes de radium ^(7, 37 e 38).

A dose tumoricida para o carcinoma de células escamosas do colo do útero é de aproximadamente 8.000 cGy, fracionada durante 4 a 5 semanas e distribuída entre a irradiação externa da pelve, braquiterapia e complementar dos paramétrios ⁽⁷⁾.

O tratamento externo (da pelve) é feito com uma série de pequenas frações diárias (1,8-2,0 Gy) para exterminar ao máximo as células tumorais e garantir a conservação dos tecidos normais ^(37 e 38). Cerca de 2 semanas após a realização deste, as pacientes geralmente estão aptas a receber uma a duas sessões de braquiterapia ⁽³⁸⁾. As doses fornecidas se baseiam nos conceitos dos pontos A e B (definidos pela Escola de Manchester), no estadiamento clínico e no esquema de irradiação externa prévio ^(7 e 37).

O ponto A situa-se 2 cm lateralmente em relação ao canal cérvico uterino e 2 cm acima do fórnice vaginal (local onde a artéria uterina cruza o ureter), enquanto o ponto B, situa-se 5 cm lateralmente em relação ao canal cérvico uterino e 2 cm acima do fórnice vaginal (parede pélvica lateral) ^(7 e 37). As doses totais (soma das irradiações externas com as internas) nos pontos A e B não devem ultrapassar 8.000 cGy e 7.000 cGy, respectivamente ^(7, 37 44 e 45).

A duração da braquiterapia é de aproximadamente 72 horas e após o término desta, é realizado a irradiação externa (complementar) dos paramétrios e linfonodos pélvicos (com proteção mediana de chumbo para evitar doses altas no reto e bexiga). As doses variam entre 1.200 e 1.800 cGy, aplicadas nos paramétrios (ponto B) ⁽³⁷⁾. As relações entre os estadios clínicos e as doses de RT (interna e externa), estão expressas no quadro III ^(44 e 45).

Quadro III - Estadios Clínicos X Doses de RT

<div>TRATAMENTO</div> <div>EATADIO CLÍNICO</div>	IRRADIAÇÃO EXTERNA DA PELVE (cGy)	IRRADIAÇÃO INTERNA (CgY)		
		PONTO A* (cGy)/frações		PONTO B** (cGy)
		ALTA TAXA DE DOSE	BAIXA TAXA DE DOSE	
IA / IB (Sem comprometimento linfático / vascular)	-	8.000/2	-	-
IA / IB (Com comprometimento linfático / vascular)	4.000	4.000	2.800/4	6.000
IIA / IIB	4.000	4.000	2.800/4	6.500-7.000
IIIA / IIIB	4.000	4.000	2.800/4	6.500-7.000
IVA	7.000	-	-	-
IVB	7.000	-	-	-

* - Dose emitida apenas pela radiomoldagem (para o cálculo da dose total no ponto A, deve-se adicionar a este valor a dose aplicada externamente na pelve)

** - Este valor representa o somatório entre as doses aplicadas externamente na pelve, braquiterapia e complementar nos paramétrios .

O tratamento com altas taxas de dose no ponto A é feito com inserções semanais de 7 Gy (4 doses), totalizando os 28 Gy ⁽⁴⁴⁾. Durante a irradiação da pelve ou do ponto A nas lesões em estadio III, é feito a ampliação dos campos de modo a incluir toda extensão do canal vaginal (“pelve baixa”) ⁽⁴⁴⁾. Quando as doses de irradiação pélvica ultrapassarem os

50 Gy (estadio IV), o intervalo de tratamento deverá ser alongado para 7 a 8 semanas e os campos de irradiação deverão ser diminuídos progressivamente para diminuir as taxas de complicações em órgãos como a bexiga e o reto ⁽⁴⁴⁾.

Estudos mostram que a sobrevida em 5 anos com alta ou baixa taxa de dose (braquiterapia) são similares ^(42 e 53), porém o número e a gravidade das complicações são maiores nos grupos tratados com alta taxa de dose no ponto A ^(23, 24 e 32).

O tratamento do carcinoma de colo durante a gestação deve ser baseado no estágio e tamanho da lesão, na idade gestacional e no desejo da paciente em completar a gravidez ⁽³⁸⁾.

As lesões displásicas (NIC III), são tratadas de forma expectante ⁽¹⁵⁾. No carcinoma microinvasor (IA) é realizado conização e se essa apresentar margens negativas para células neoplásicas, a paciente deverá completar sua gravidez ⁽¹⁵⁾. No primeiro e segundo trimestres, o tratamento das lesões IB e IIA é o mesmo das pacientes não grávidas, ou seja, cirurgia (quadro 2) ou radioterapia (quadro 3) ⁽¹⁵⁾. O aborto ocorre cerca de 1 a 2 semanas após a realização da RT ⁽¹⁵⁾. No terceiro trimestre, aguarda-se a vitalidade fetal para em seguida proceder com a cesareana associada à cirurgia de Werthein-Meigs ou RT (a cesareana deve ser realizada no sentido longitudinal, já que a transversa pode contribuir para a disseminação da doença) ⁽¹⁵⁾. No puerpério, o tratamento deve ser rapidamente instituído, seja ele a cirurgia ou RT ^(15 e 38).

Tanto o tratamento cirúrgico quanto o radioterápico são passíveis de complicações ⁽³⁸⁾. As complicações cirúrgicas incluem: as fistulas (reto, útero ou vesico-vaginais); os sangramentos; as lesões em ureter, bexiga ou

intestino; as infecções; o tromboembolismo pulmonar; as eviscerações; os linfocistos (por interrupção dos canais linfáticos); íleo prolongado; obstrução intestinal pós operatória; constipação (por lesão das fibras parassimpáticas); disfunção sexual (por encurtamento do canal vaginal) ^(7, 20, 38 e 49). As complicações inerentes à RT são classificadas (de acordo com o seu aparecimento) em precoces ou imediatas (ocorrendo durante o curso do tratamento ou logo após o término desse) e tardias (cujo intervalo de aparecimento varia de 1 mês a 5 anos) ^(7, 34 e 37).

O quadro IV mostra as complicações da RT de acordo com o tempo de aparecimento ^(3, 7, 13, 26, 33, 34, 37, 38, 44, 49 e 52).

Quadro IV - Complicações RT X Tempo de Aparecimento

PRECOCES	TARDIAS
Gerais: mal estar, anorexia, náuseas, vômitos	estenose vaginal e dispareunia
Castração com menopausa	necrose cérvico-vaginal
Proctossigmoidite: diarreia, cólica abdominal, tenesmo, sangramento ou mucorréia retais	ulceração e/ou necrose do sigmóide, reto e bexiga
	fistula reto ou vesico-vaginal
cistite: disúria, polaciúria, urgência miccional	áreas de estenoses intestinais com obstrução; fistulas entéricas; retite actínica.
infecção pélvica: salpingite aguda	cistite actínica hemorrágica
leucopenia discreta	obstrução ureteral (por fibrose)

As pacientes com risco aumentado para desenvolver as complicações decorrentes da RT são: portadoras de H.A.S, cardiopatia e diabetes ⁽³⁸⁾; doença inflamatória pélvica ⁽³⁸⁾; idade inferior a 40 anos ^(26 e 40) e história de

cirurgia abdominal prévia ^(26 e 40), estadiamento clínico avançado ⁽²⁶⁾, uso de césio em doses superiores a 75 Gy ou frações diárias superiores a 2 Gy ⁽²⁶⁾.

Os resultados obtidos com o tratamento cirúrgico radical e a RT são similares no estadio IB, ou seja, 89% de cura ⁽³⁸⁾. Para os demais estadios os índices de sobrevida em 5 anos são: 85% (IIA); 76% (IIB); 62% (IIIA); 50% (IIIB); 20% (IV) ⁽³⁸⁾.

O seguimento das pacientes após o tratamento é realizado a cada 3 meses no primeiro ano e a cada 6 meses no segundo ano em diante ⁽⁵²⁾.

O prognóstico no câncer cervical varia de acordo com alguns fatores: (1) idade da paciente inferior a 35 anos (os tumores tendem a ser mais agressivos e anaplásicos); ^(11, 44, 48, 49, 50, 51, 52 e 55), (2) condição física geral (anemia, HAS, cardiopatia, doença renal, obesidade) ^(7, 34 e 38), (3) estado sócio econômico (as pacientes com baixo nível sócio econômico tendem a apresentar a doença em fase mais avançada na ocasião do diagnóstico) ^(7 e 34), (4) características macroscópicas do tumor (os exofíticos são diagnosticados mais precocemente que os demais) ⁽⁴⁰⁾, (5) características citológicas do câncer (a variedade de grandes células queratinizadas apresenta melhor resposta à RT) ^(7, 40 e 46), (6) características histológicas do câncer (presença de células basais de resposta à sensibilização em números superiores a 10%) ^(7 e 34), (7) habilidade do terapeuta ⁽⁷⁾, (8) estadiamento clínico (que na opinião de algum autores é o principal fator prognóstico) ^(7, 8, 34, 40 e 52), (9) volume tumoral (quanto maior o tumor, principalmente aqueles com mais de 6 cm, maiores as chances de metástases) ^(30, 34, 46 e 52).

Nas pacientes que evoluem mal, as metástases se fazem mais comumente na parede lateral da pelve e pelve central (após a cirurgia) ou região parametrial (após a RT) ^(7, 20). Em cerca de 10% dos casos, as

metástases (hematogênicas) ocorrem em locais distantes ao colo, principalmente nas vértebras, fígado, pulmões e cérebro ⁽⁵²⁾. A insuficiência renal com uremia (por obstrução ureteral) é a principal causa de óbito nas pacientes com câncer cervical ^(7 e 40).

PACIENTES E MÉTODOS

Foram atendidas no Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade (Fpolis-SC), no período de janeiro de 1985 a dezembro de 1990, 515 pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino, confirmado por exame anatomopatológico. Para compor o presente estudo, foram selecionadas apenas as pacientes com lesões em estadio clínico (E.C.) I e II, submetidas ao tratamento radioterápico exclusivo, totalizando uma amostra de 37 pacientes.

As informações a respeito das pacientes foram obtidas por consultas periódicas aos arquivos médicos (prontuários) do Serviço, contatos telefônicos ou por carta. Os dados analisados nos prontuários incluíam: nome, registro, idade, cor, estado civil, data do diagnóstico, anatomopatológico, estadio clínico, início da atividade sexual, número de gestações e partos, idade do primeiro parto, sintomas e tempo de início, data e tipo de RT, complicações do RT, data e local das recidivas, data da última consulta médica no Serviço, causa e tempo do óbito.

As pacientes foram estadiadas conforme a classificação proposta pela F.I.G.O. (quadro I). Além da história clínica, exame físico geral e ginecológico, fizeram parte da rotina de estadiamento o hemograma, provas de função renal e hepática, exame anatopatológico, urografia excretora, RX tórax, retossigmoidoscopia, cistoscopia, ultrassonografia e/ou tomografia

axial computadorizada da pelve e abdome. A distribuição das pacientes por E.C foi: 7 pacientes (18,9%) em E.C IB; 1 paciente (2,7%) em E.C.II A e 29 pacientes (78,4%) em EC.II B. (sendo 2 destas pacientes (5,4%) gestantes do primeiro trimestre).

As modalidades de radioterapia utilizadas (radiação externa ou braquiterapia) bem como as doses empregadas foram baseadas no E.C. e volume tumoral.

Todas as pacientes estudadas foram submetidas a RT externa com megavoltagem em toda pelve (por meio do acelerador linear), através da técnica de “quatro-campos” (um par antero-posterior de 15x15cm e dois laterais de 8-10x15cm). Os limites anatômicos de irradiação da pelve compreenderam superiormente a transição da 4ª e 5ª vértebras lombar, inferiormente a borda inferior dos forames obturadores e lateralmente a 2cm das linhas íleo-pectíneas. As doses totais empregadas variaram entre 20-60 Gy, com uma dose média total de 40,87Gy (distribuída em aplicações diárias de 2,04 Gy, cinco vezes na semana, durante 4 semanas). Após 2 semanas da irradiação externa (ou 4 semanas nas gestantes), as pacientes foram submetida a um (94,6% das pacientes) ou dois (5,4% das pacientes - todas em E.C I B) tempos de radiomoldagem, por meio dos aplicadores de Fletcher - Suit - Delclos. Tais aplicadores são constituídos por um tandem curvo (sonda) e metálico, (colocado dentro da cavidade uterina) e dois ovóides metálicos separados e articuláveis entre si, são colocados nos fôrnices vaginais superiores. Os ovóides têm 2 cm de diâmetro cada um, são revestidos por uma jaqueta acrílica e protegidos com tungstênio para diminuir a irradiação do reto e bexiga. A colocação dos aplicadores foi feita sob indução anestésica (com uma ampola de meperidina, uma ampola de atropina e uma ampola de prometazina), após a histerometria e dilatação do

canal cérvico uterino com velas de Hegar nº 6 (esta corresponde ao diâmetro do tandem). Depois de colocados, os aplicadores são carregados com fontes seladas de cézio-137 (em baixas taxas de dose) e permanecendo nas pacientes durante 72 horas. Nos casos em que se optou por dois tempos de braquiterapia, o período de tempo entre a colocação de um e outro foi de 2 semanas. As doses médias emitidas pela radiomoldagem, nos pontos A e B, foram 40,19 e 12,26 Gy, respectivamente.

A irradiação complementar dos paramétrios foi realizada em 26 pacientes com E.C II B (89,6%) e em 2 pacientes com E.C. I B. (28,5%). A técnica de irradiação foi semelhante a da pelve, ou seja, campos com entradas anteriores e posteriores com proteção mediana de chumbo (4cm na pele). para evitar altas doses no reto e bexiga. A dose média complementar, aplicada aos paramétrios, foi de 18,17Gy.

Este é um estudo descritivo e retrospectivo desenvolvido no Serviço de Radioterapia do Hospital de Caridade (Fpolis - S.C).

RESULTADOS

No presente estudo verificamos que todas as pacientes da amostra eram da raça branca e não-írgens.

Na ocasião da primeira consulta ao Serviço, 28 pacientes (75,7%) encontravam-se na faixa etária dos 30 aos 60 anos. Apenas 3 pacientes (8,1%) apresentavam idades inferiores a 30 anos e 6 pacientes (16,2%) idades superiores a 60 anos. A média de idade das pacientes foi de 45,8 anos, com variação entre 27 e 72 anos e desvio padrão de 12,09. (Tabela 1)

Tabela - 1 Distribuição por idade das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

IDADE (EM ANOS)	N	%
Menor do que 30	03	08,1
30 - 40	12	32,4
41 - 50	09	24,4
51 - 60	07	18,9
61 - 70	05	13,5
Maior do que 70	01	02,7
TOTAL	37	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

Todas as pacientes estudadas tiveram o diagnóstico de carcinoma epidermóide invasor da cervix confirmado por exame anatomopatológico. Esta neoplasia foi classificada de acordo com o grau de diferenciação celular em 25 pacientes (67,6%) e pelo tipo de célula predominante em 6 pacientes (16,2%), totalizando 31 laudos (83,8%). Nos outros 16,2%, a classificação não foi especificada. Na primeira classificação houve um predomínio do carcinoma epidermóide pouco diferenciado (29,7%), enquanto na segunda predominou o de grandes células não queratinizado (13,5%). (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor de colo uterino, de acordo com a classificação anatopatológica.

CLASSIFICAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA	N	%
Carcinoma Epidermóide Bem Diferenciado	04	10,8
Carcinoma Epidermóide Moderadamente Diferenciado	10	27,0
Carcinoma Epidermóide Pouco Diferenciado	11	29,7
Carcinoma de Grandes Células Queratinizado	01	02,7
Carcinoma de Grandes Células não Queratinizado	05	13,5
Carcinoma Epidermóide não Especificado	06	16,3
TOTAL	37	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)


O  estado clínico mais encontrado foi o II B em 29 pacientes (78,4%), seguido pelo I B e 2 A em 7 pacientes (18,9%) e 1 paciente (2,7%), respectivamente. Nenhuma paciente em estadio clínico I A procurou o Serviço durante o período estudado. (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição por estadio clínico das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

ESTADIO CLÍNICO	N	%
I A	00	00,0
I B	07	18,9
II A	01	02,7
II B	29	78,4
TOTAL	37	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

As pacientes eram provenientes de várias microrregiões do Estado e Campos de Lages respondeu por um maior número de casos (35,1%). (Tabela 4)

Tabela 4 - Distribuição de acordo com o local de procedência das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

MICRORREGIÃO*	N	%
Campos de Lages	13	35,1
Joinville	06	16,3
Florianópolis	04	10,8
São Miguel D'Oeste	03	08,1
Joaçaba	03	08,1
Chapecó	02	05,4
Criciúma	02	05,4
Tubarão	02	05,4
Araranguá	02	05,4
TOTAL	37	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

** Consiste no agrupamento de vários municípios com características sócio econômicas semelhantes.*

Do total de pacientes estudadas, apenas 27 (73% dos casos) foram interrogadas quando a idade de início da atividade sexual. A maioria destas pacientes (55,6%), tiveram sua primeira relação sexual com idades entre 15 e 20 anos. A média foi de 18,6 anos, com variação entre 13 e 28 anos e desvio padrão de 3,81. (Tabela 5)

Tabela 5 - Distribuição de acordo com a idade de início da atividade sexual das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

IDADE DE IAS*	N	%
Menor do que 15	03	11,1
15 ┤ 20	15	55,6
20 ┤ 25	06	22,2
25 ou mais	03	11,1
TOTAL	27	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

** IAS - início da atividade sexual*

Quanto ao número de gestações, 36 pacientes tiveram 2 ou mais gestações. A média foi de 6,7 gestações, com variação entre 2 e 17 e desvio padrão de 3,80. Apenas 1 paciente (2,7%) engravidou uma única vez.

Quanto ao número de partos, a média foi de 5,7 partos, com variação entre 1 e 16 e desvio padrão de 3,4.

Na ocasião do diagnóstico 36 pacientes (97,3%) eram sintomáticas e apenas 1 (2,7%) assintomática (nesta paciente o diagnóstico de carcinoma do colo uterino foi baseado na alterações da colpocitologia oncótica). O tempo médio de início dos sintomas foi de 8,6 meses, com variação entre 1 e 24 meses. Cada paciente apresentou em média 1,9 sintomas. O sangramento vaginal espontâneo em 26 pacientes (70,3%) e a leucorréia em 23 pacientes (62,2%) foram as queixas mais comuns. (Tabela 6).

Tabela 6 - Sintomas apresentados pelas pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

<div>SINTOMAS</div> <div>ESTADIO</div> <div>CLÍNICO</div>	SANGRAM. VAGINAL	LEUCOR RÉIA	SINUSIOR RAGIA	EMAGRE CIMENTO	IRREG. MENST.	DOR PÉLVICA	DOR SACRA	DISPAREU- NIA
I	5	4	1	-	1	-	-	-
II	21	19	10	5	2	3	1	1
TOTAL	26	23	11	5	3	3	1	1

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

Todas as pacientes em estadio clínico I e II foram submetidas, inicialmente, a irradiação externa da pelve, com uma dose média diária de 2,04 Gy, em 5 aplicações por semana, por um período médio de 4 semanas. A dose média total foi de 40,87 Gy, com variação entre 20 e 60 Gy e desvio padrão de 6,76 Gy. As gestantes tiveram abortamento espontâneo 30 dias após o término da irradiação da pelve.

Passados 15 dias, 33 pacientes (89,2%) receberam uma sessão de braquiterapia e 2 pacientes (5,4%) com lesões em EC IB receberam duas sessões de braquiterapia, aos quais ficaram expostas 72 horas. As 2 gestantes receberam uma sessão de braquiterapia 30 dias após a irradiação externa (quando ocorreu aborto espontâneo). A dose média total fornecida por este método de irradiação nos pontos A e B foi de 40,19 Gy (com variação entre 30 e 60 Gy) e 12,26 Gy (com variação entre 8,48 e 17,5 Gy), respectivamente.

A irradiação complementar nos paramétrios foi realizada em apenas 28 pacientes (75,7%), sendo que 26 delas apresentavam lesões em EC. II B e 2 em E.C I B. A dose média total foi de 16,39 Gy com variação entre 10 e 23 Gy. As dose médias fornecidas à pelve, pontos A e B e paramétrios estão expressas na tabela 7.

Tabela - 7 Distribuição das doses médias totais e seu desvio padrão por modalidade radioterápica, aplicadas nas pacientes com carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

<div>MOD. RADIOTERÁPICA</div> <div>DOSE</div>	TELETERAPIA (Gy)	BRAQUITERAPIA (Gy)		COMPLEMENTAR PARAMÉTRIOS (Gy)
		PONTO A	PONTO B	
MÉDIA	40,87	40,19	12,26	16,39
DESVIO PADRÃO	6,76	5,70	1,94	9,57

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

Apenas 35 pacientes (94,6%) tiveram seguimento no Serviço após o término do tratamento (pois uma das pacientes faleceu por insuficiência renal dois dias após completar o tratamento e a outra abandonou o seguimento oncológico). Apenas 15 pacientes tiveram seguimento igual ou superior a 5 anos (60 meses). O tempo médio de seguimento foi 42,5 meses com variação entre 1 e 102 meses e desvio padrão de 30,96. (Tabela 8)

Tabela 8 - Distribuição por tempo de seguimento das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

TEMPO SEGUIMENTO (MESES)	DE	N	%
Inferior a 12		9	25,7%
12 - 24		3	8,6
25 - 36		5	14,3
37 - 48		3	8,6
49 - 60		4	11,4
Superior a 60		11	31,4
TOTAL		35	100,0

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

As complicações ocorreram em 24 das 35 pacientes. Cada paciente apresentou em média 2,8 complicações, num tempo médio 14,32 meses, com variação entre 1 e 52 meses e desvio padrão de 12,24. As complicações ao nível da vagina, reto e bexiga foram na ordem de 83,4%, 66,7% e 62,4%, respectivamente. A intensidade e os tipos de complicações decorrentes da RT estão expressos na tabela 9.

Tabela 9 - Complicações decorrentes do tratamento radioterápicos X intensidade, apresentadas pelas pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino.

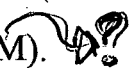
ÓRGÃO	VAGINA / %	RETO / %	BEXIGA / %	OUTROS / %
INTENSIDADE				
LEVES	SINÉQUIAS / 41,7	DIARRÉIA / 25 TENESMO / 4,2 SANG. RETAL / 20,8	DISÚRIA / 25 POLACIÚRIA / 8,3 URG. MICCIONAL / 12,5	FOGACHO / 25
MODERADAS	ATRESIA / 37,5 FIBROSE / 4,2	RETITE ACT. / 12,5	CISTITE ACT. HEM. / 16,6	TROMBOFLEBITE / 4,2
GRAVES				OBST. URETERAL / 4,2 FÍSTULA RETO VAG. / 4,2
TOTAL	83,4	66,7	62,4	37,6

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

Das 35 pacientes que fizeram seguimento oncológico, 6 apresentaram recidiva tumoral, o período de tempo médio de aparecimento da recidivas foi de 21,6 meses, após o término do tratamento. Todas foram encaminhadas à quimioterapia (5 delas não retornaram mais ao Serviço e 1 foi a óbito dois meses após a descoberta da lesão residual).

Das restantes

Do restante, 11 pacientes (31,4%) abandonaram as revisões após 24 a 48 meses de seguimento e até aquele momento se encontravam sem evidências de lesão. Quatro pacientes (11,4%) foram a óbito por outras

causas que não a neoplasia (AVC, asfixia por aspiração de vômito, insuficiência respiratória e IAM). 

Apenas 14 pacientes (40%) continuam fazendo seguimento oncológico até os dias atuais e permanecem sem evidência clínico laboratoriais de doença residual.

A tabela 10 faz uma comparação entre o E.C e os locais de recidiva tumoral.

Tabela 10 - Relação entre o estadio clínico e o local de recidiva tumoral das pacientes portadoras de carcinoma epidermóide invasor do colo uterino recidivado.

Locais de recidiva Estado Clínico	Fígado	Pulmão	Mediastino	Cavidade Pélvica
I	-	1	1	-
II	1	1	-	5
Total	1	2	1	5

Fonte: SRHC, 01/1985 - 12/1990 (Fpolis, SC)

DISCUSSÃO

No período de 1981 a 1985 (de acordo com dados fornecidos pelos Ministério da Saúde), o câncer do colo uterino foi a segunda neoplasia mais encontrada no Brasil, correspondendo a 20,1% do total de neoplasias malignas na mulher ⁽³⁶⁾.

Esta neoplasia costuma acometer mulheres com idades entre 30 e 60 anos, apresentando um pico de incidência em torno dos 45 a 49 anos ^(7, 16, 33, 36, 40, 44, 45 e 49). Cerca de 75,7% das pacientes estudadas encontravam-se nesta faixa etária, com uma média de idade de 45,8 anos.

importante
O câncer cervical é mais comum em mulheres da raça negra ^(1, 5, 7, 40, 49, 50, 51 e 55) e em populações de baixo nível sócio econômico e cultural, onde predominam a desnutrição e a falta de higiene ^(5, 33 e 49). Nesta casuística todas as pacientes eram da raça branca e não virgens. Sócio econômicos?

Cerca de 90 a 95% dos tumores do colo uterino são constituídos por células escamosas ^(7, 14, 16, 19, 33, 36, 38, 40 e 51). Estas células sofrem variações no tamanho (grandes ou pequenas) e na presença ou ausência de queratina. Aproximadamente 65% dos tumores são compostos por grandes células não queratinizadas, 25% por grandes células queratinizadas e um menor número (10%) por pequenas células escamosas ⁽¹⁶⁾. O grau de diferenciação tumoral é baseado na quantidade de células neoplásicas presentes, ou seja, se o percentual for inferior a 25%, o tumor é bem diferenciado, se variar entre 25

e 50% é moderadamente diferenciado e se for superior a 50% é pouco diferenciado ^(7, 14, 40 e 45). Para fazer parte desta amostragem, o tumor deveria ser obrigatoriamente epidermóide. Todas as pacientes encaminhadas ao Serviço, trouxeram consigo, na ocasião da primeira consulta, os laudos das biópsias realizadas (fragmentos de colo uterino). Estes laudos não se enquadraram numa mesma classificação histopatológica, ou seja, alguns patologistas avaliaram o tumor pelo grau de diferenciação celular (67,6%), enquanto outros, pelo tipo de célula predominante (em 16,2% dos casos esta classificação não foi especificada). O ideal seria que todos os serviços de anatomia patológica adotassem uma mesma classificação histológica, já que essa se constitui numa variável prognóstica ^(7, 40 e 46).

O tratamento radioterápico exclusivo está indicado em pacientes obesas e/ ou sem condições clínicas para a cirurgia, com tumores em estadio clínico IA, IB e IIA e em todas as outras pacientes com estadios IIB, III e IV ⁽⁵²⁾. O estadio clínico IIB foi encontrado em 78,4% das pacientes que compõem esta amostra, seguido pelo IB e IIA em 18,9% e 2,7%, respectivamente. Nenhuma paciente em estadio IA foi encaminhada ao Serviço no período estudado.

Os estados que compõem as regiões Sul e ~~Suldeste~~ (do Brasil) apresentam baixas incidências de câncer cervical quando comparados às demais regiões do país ⁽²⁷⁾. Todas as pacientes estudadas eram provenientes de várias microrregiões de Santa Catarina. Campos de Lages (35,1%) e Joinville (16,3%) responderam pelo maior número de casos no Estado.

A exposição sexual precoce ^(11, 12, 40, 41, e 51), a primeira gestação em idade igual ou inferior a 16 anos ^(12, 19, 40 e 41), a multiparidade ⁽⁴⁰⁾, a promiscuidade sexual ^(1 e 27), as infecções repetidas do trato genital inferior

(6, 10, 12, 19, 28 e 40), os hábitos de higiene precários ^(4, 5 e 7), o consumo de álcool, fumo e cocaína ^(19 e 51), o uso de anticoncepcionais orais ^(1, 11, 19, 25, 41 e 54), a desnutrição e avitaminose ^(1, 10, 19 e 59) e a imunossupressão ⁽¹⁹⁾ são fatores que estão direta ou indiretamente relacionados com o câncer cervical ⁽¹⁰⁾. De todos os registros analisados, apenas 27 (73%) continham informações a respeito da idade de início da atividade sexual. Das pacientes interrogadas, 55,6% tiveram sua primeira relação sexual com idades entre 15 e 20 anos, com uma média de 18,6 anos. Quanto ao número de gestações, 97,3% (36 pacientes) tiveram duas ou mais gestações, com média de 6,7 gestações. Em relação a paridade, o número médio de partos (entre as 37 pacientes) foi 5,7, com variação entre 1 e 16. Os demais fatores implicados na etiologia do câncer cervical não foram aqui abordados por faltarem informações nos arquivos médicos da pacientes.

O câncer cervical tende a ser assintomático quando *in situ* ou nas fases iniciais de invasão ^(18, 33, 38, 40 e 45). Quando francamente invasor, apresenta como manifestação mais comum e precoce o sangramento vaginal (espontâneo ou provocado pelo esforço ou coito) ^(5, 7, 40 e 45). Leucorréia purulenta, roséa ou sanguinolenta, também pode estar presente ^(5, 7, 40 e 45). A doença mais avançada pode ser traduzida pela dor pélvica unilateral com ou sem irradiação para o membro inferior (associado ao edema do membro), sintomas de irritabilidade vesical (disúria, polaciúria e urgência miccional), desconforto retal (tenesmo, puxos), formação de fistulas, emagrecimento, anemia, queda do estado geral e uremia ^(7, 33, 38, 40, 45 e 49). No presente estudo, 36 pacientes (97,3%) eram sintomáticas na ocasião do diagnóstico e apenas uma (2,7%) assintomática (nesta o câncer cervical foi diagnosticado pela colpocitologia oncótica e a lesão encontrada estava em EC IB). O sangramento vaginal (70,3%) e a leucorréia (62,2%) foram os

Alguns dados
repetidos
introdução
(revisão)

sintomas mais comuns. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 8,6 meses. As pacientes apresentaram em média 1,9 sintomas.

Repetição

O tratamento radioterápico é realizado através da combinação da braquiterapia (seja ela em altas ou baixas taxas de dose) com a irradiação externa da pelve e paramétrios. A primeira tem como objetivo a destruição das lesões situadas na cúpula vaginal, cérvix e cavidade uterina, enquanto a segunda visa a redução do tumor central e erradicação da doença ao nível dos linfonodos pélvicos e tecidos paracervicais ^(7, 37 e 38). A dose tumoricida preconizada no tratamento do carcinoma de células escamosas do colo é de aproximadamente 8.000 cGy, fracionada durante quatro a cinco semanas e administrada sob a forma de irradiação externa (da pelve e paramétrios) e braquiterapia ⁽⁷⁾. O tratamento externo da pelve é feito com uma série de frações diárias (1,8 a 2,0 Gy) até atingir doses de 3.600 a 4.000 cGy, visando exterminar ao máximo as células tumorais e garantir a conservação dos tecidos normais ^(37 e 38). Passadas duas semanas, as pacientes já estão aptas a receber de uma a duas sessões de braquiterapia com duração de 72 horas cada ⁽³⁸⁾. As doses por ela fornecidas se baseiam nos pontos A e B, no estadio clínico e no esquema prévio de irradiação externa. A soma total das doses emitidas, por irradiação externa e interna, nos pontos A e B não devem ultrapassar 8.000 cGy e 7.000 cGy, respectivamente ^(7, 37, 44, 45 e 56). A irradiação complementar nos paramétrios é realizada nas lesões em EC I (volumosas), II e III ^(44 e 45) e as doses variam entre 1.200 e 1.800 cGy ⁽³⁷⁾. O tratamento radioterápico do câncer cervical na gestação (primeiro e segundo trimestres) segue os mesmos moldes das pacientes não grávidas (o feto é desprezado) ⁽¹⁵⁾. Se a gestação for do terceiro trimestre, aguarda-se a vitalidade fetal para iniciar o tratamento ⁽¹⁵⁾. Todas as pacientes da amostra

Repetição

foram submetidas, inicialmente, a irradiação externa da pelve com doses médias de 2,04 Gy, em cinco aplicações semanais, no período médio de quatro semanas, totalizando uma dose média de 40,87 Gy. Passados quinze dias, 33 pacientes (89,2%) receberam uma sessão de braquiterapia, enquanto outras 2 pacientes (5,4%), em estadios clínicos IB, receberam duas sessões, com duração de 72 horas cada uma. A média total fornecida nos pontos A e B foi de 40,19 Gy e 12,26 Gy, respectivamente. As gestantes só receberam a irradiação interna 30 dias após a externa, período esse em que ocorreu o aborto espontâneo. A irradiação complementar nos paramétrios foi realizada em apenas 28 pacientes (75,7%), sendo que 26 apresentavam lesões em EC IIB (70.3%) e 2 em EC IB (5,4%). A dose média total foi de 16,39 (com variação entre 10 e 23 Gy).

O seguimento das pacientes após o tratamento deve ser feito a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses a partir do segundo ano em diante (por toda a vida) ⁽⁵²⁾. No presente estudo, somente 35 pacientes (94,6%) fizeram seguimento no Serviço após o término do tratamento (uma das pacientes faleceu por insuficiência renal dois dias após complementar a terapêutica radioativa e a outra abandonou o seguimento oncológico). O tempo médio de seguimento foi de 42, 5% meses (com variação entre 1 e 102 meses). Apenas 15 pacientes (51,4%) tiveram seguimento igual ou superior a 5 anos (60 meses). As principais causas deste abandono incluem as dificuldades financeiras (pacientes com baixos níveis sócio econômicos) e de transporte (são provenientes do interior do estado e necessitam viajar longas distâncias).

As complicações inerentes a RT podem ocorrer durante a realização do tratamento, imediatamente após ou em fases mais tardias (entre 1 mês e 5 anos) ^(7, 34 e 37). As pacientes com risco aumentado para desenvolver tais

complicações incluem: as portadoras de alguma doença de base (DM, HAS, cardiopatia) ; mulheres jovens (principalmente aquelas em idades inferiores a 40 anos) ; história prévia de doença inflamatória pélvica ou cirurgia abdominal; estadios clínicos avançados e o uso de césio em doses superiores a 75 Gy (ou frações diárias superiores a 2 Gy) ^(26, 38 e 40) Os órgãos situados na pelve (reto, bexiga, vagina, ovários, ureteres, trompas) são os que mais sofrem com os efeitos da irradiação ^(3, 7, 13, 26, 33, 34, 37, 38, 44, 49, e 52). As complicações ocorreram em 24 (68,6%) das 35 pacientes que fizeram o seguimento oncológico. Cada paciente apresentou em média 2,8 complicações, com um tempo médio de aparecimento de 14,32 meses. O órgão que mais sofreu com a irradiação foi a vagina, totalizando 83,4% das complicações. A esta se seguiu o reto e a bexiga em 66,7% e 62,4% , respectivamente. As complicações de leve intensidade incluíram as sinéquias, diarreia, mucorréia, tenesmo, sangramento retal leve, sintomas de irritação vesical e fogachos. As de moderada intensidade incluíram a atresia e fibrose vaginais, retite actínica, cistite actínica hemorrágica e tromboflebite. Tanto as primeiras quanto as segundas foram tratadas conservadoramente e apresentaram reversão total ou parcial dos sintomas, enquanto as graves (^{reforços} fistula retrovaginal e obstrução ureteral) foram corrigidas cirurgicamente. As alterações e disfunções nestes órgãos levam à alterações psicológicas importantes nas pacientes, especialmente no tocante a sua sexualidade.

*epitáfios
apoiar a
comprovações*

As principais variáveis que determinam o prognóstico nas pacientes com câncer cervical são o estadiamento clínico ^(7, 8, 34, 40 e 52) e o volume tumoral, quanto mais volumoso for tumor maiores serão as chances de metástases ^(30, 34, 46 e 52). Outras variáveis como a idade da paciente na ocasião do diagnóstico (se for inferior a 35 anos o prognóstico é pior) ^{(11, 44,}

48, 49, 50 51, 52 e 55), doenças de base (HAS, cardiopatia, obesidade) ^(7, 34, e 38), condição sócio econômica ^(7 e 34), características macro (aspecto da lesão) e microscópicas (citologia e histologia) do tumor ^(7, 34, 36 e 40) e a habilidade do terapeuta ⁽⁷⁾ também estão implicadas. As recidivas após o tratamento radioterápico ocorrem mais frequentemente ao nível dos parâmetros ^(7 e 20) e em 10% dos casos se fazem em locais distantes à pelve (ossos, fígado, pulmões e cérebro) ⁽⁵²⁾. Das 35 pacientes que fizeram seguimento oncológico, 17,1% (6 pacientes) apresentaram recidiva tumoral num período médio de 21,6 meses após o término do tratamento (5 em EC IIB e 1 em EC IB). Todas foram encaminhadas à quimioterapia (5 não retornaram mais ao serviço e nem foram localizadas e 1 foi a óbito dois meses após a descoberta da lesão residual). Do restante das pacientes, 31,4% (11 pacientes) abandonaram as revisões após 24 a 48 meses de seguimento e estavam sem evidências clínico laboratoriais de lesão; 11,4% (4 pacientes) foram a óbito por outras causas que não a neoplasia (AVC, asfixia por aspiração de vômito, insuficiência respiratória e IAM). Apenas 40% (14 pacientes) continuam fazendo seguimento oncológico até os dias atuais e permanecem sem evidências concretas de lesões residuais. Apesar do esforço ^{permanente} empreendido na localização das pacientes, a falha ao seguimento oncológico por parte destas, impossibilitou o estudo da sobrevida em cinco anos com o tratamento radioterápico exclusivo.

CONCLUSÕES

1. Todas as pacientes estudadas eram da raça branca e não virgens.
2. A média de idade das pacientes na ocasião do diagnóstico foi de 45,8 anos.
3. O estadio clínico mais comumente encontrado foi o II B. Não foi atendido nenhuma paciente em estadio clínico IA no período estudado.
4. Os laudos ^{ou} ~~de~~ ^{anatomopatológicos} ~~anatomopatológicos~~ ^{segundo} não seguem uma classificação padrão, ou seja, alguns serviços classificam o carcinoma epidermóide quanto ao grau de diferenciação celular ao passo que outros classificam de acordo com o tipo de célula predominante.
5. O local de maior procedência das pacientes foi a microrregião dos Campos de Lages (35,1%).
6. A maioria das pacientes (55,6%) portadoras de carcinoma epidermóide invasor da cervix iniciaram atividade sexual com idades entre 15 e 20 anos (média de 18,6 anos) e a essa se seguiu a multiparidade (média de 5,7 partos).
 outra conclusão
7. O sangramento vaginal espontâneo (70,3%) e a leucorréia (62,2%) foram os sintomas mais frequentemente apresentados pelas portadoras do carcinoma cervical.

8. As doses de radioterapia administradas, sejam elas externas ou ^{internas} inteiras, variam de acordo com o estadio clínico e o volume tumoral.

9. Apenas um pequeno número de pacientes (40%) fizeram seguimento oncológico até 60 meses.

10. O tratamento radioterapico causa alterações e disfunções nos órgãos adjacentes ao colo, aumentando com isso a morbidade das pacientes no período que se segue ao tratamento. *não*

11. As taxas de recidiva ainda são altas e no presente estudo elas foram da ordem de 17,14%. Isso mostra a necessidade de se investir em educação sobre a saúde, não só aos profissionais da área, mas principalmente à população feminina, sobretudo aquelas com baixos níveis sócio econômicos. *(não foi investigado nível sócio econômico)*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ALEIXO NETO, A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. Rev. Saúde públ., São Paulo, v. 25, n. 4, p. 326 - 333, 1991.
02. AMBROS, R. A. KURMAN, R. J. Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. Semin. Diagn. Pathol., v. 7, n. 3, p. 158 - 172, Aug. 1990.
03. ARAI, T., NAKANO, T., MORITA, S. et al. High-dose-rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cancer, v. 69, n. 1, p. 175-180, Jan.1992.
04. BAR, A.A., NIV, J., YAVETZ, H. et.al. Are israeli women in a low risk group for developing squamous cell carcinoma of the uterine cervix? Acta. Obstet. Gynecol. Scand., v. 74, n. 6, p. 472-477, Jul. 1995.
05. BARBER, H. R. K. Manual of gynecologic oncology. 1 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1980. Cap. 17, p. 185-197: Cancer of the cervix.
06. BARRASSO, P. Cancer of the uterine cervix : epidemiology and virology. Rev. Prat., v. 40, n.1, p. 9-11, Jan. 1990.
07. BENSON, R. C. Diagnóstico e tratamento em obstetricia & ginecologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. Cap.9, p. 196-207: Afecções do colo uterino.
08. BJORGE, T., THORESEN, S. O., SKARE, G. B. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway. Eur. J. Cancer., v. 29(A), n. 16, p. 2291- 2297, 1993.
09. BOLLI, J. A. , MANERS, A. Age as a prognostic factor in cancer of the cervix: the UAMS experience. J. Ark. Med. Soc., v. 89, n.2, p.79-83, Jul. 1992.

10. BORNSTEIN, J., RAHAT, M. A. , ABRAMOVICI, H. Etiologia do câncer cervical: conceitos atuais. Ginecologia Obstetricia Atual, v. 4, n. 11/12, p. 56, nov./dez. 1995.
11. BOSCH, F.X. , MUNOZ, N., SANJOSE, S. et. al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. Int. J. Cancer, v. 52, n. 5, p. 750-758, Nov. 1992.
12. BRINTON, L. A., HERRERO, R., REEVES, W. C. et al. Risk factors for cervical cancer by histology. Gynecol. Oncol., v. 51, n.3, p. 301-306, Dec. 1993.
13. BRUNER, D. W., LANCIANO, R., KEEGAN, M. et. al. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 27, n. 4, p. 825-830, Nov. 1993.
14. CARVALHO, F. M. Câncer de colo uterino: anatomia patológica e história natural. In: HALBE, H.W. Tratado de Ginecologia. 2. ed. São Paulo: Roca, 1993. v. 2, cap. 174, p. 1812-1817.
15. CHAVES, J. E. Câncer de colo uterino e gestação. In: HALBE, H. W. Tratado de ginecologia. 2. ed. São Paulo: Roca, 1993. v. 2, cap. 178, p. 1840-1845.
16. COTRAN R. S., KUMAR, V., ROBBINS, S. L. Robbins patologia estrutural e funcional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. Cap. 24, p. 941 - 945 : Trato genital feminino.
17. CUZICK, J., SINGER, A., DE STAVOLA, B.L. et. al. Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia youg women. Eur. J. Cancer, v. 26, n. 6, p. 684 - 690, 1990.
18. FOCCHI, J. Câncer de colo uterino: rastreamento, detecção e diagnóstico precoce. In: HALBE, H. W. Tratado de ginecologia. 2. ed. São Paulo: Roca, 1993. v. 2, cap. 179, p. 1848-1853.
19. FOCCHI, J., RIBALTA, J. C. L. Câncer de colo uterino: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: HALBE, H. W. Tratado de ginecologia. 2. ed. São Paulo: Roca, 1993. v. 2, cap. 173, p. 1808-1810.
20. FREDERICKSON, H., WINKINS-HAUG, L. Segredos em ginecologia e obstetrícia. 1. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1993. Cap. 32, p. 134-137: Carcinoma cervical.

21. GERBAULET, A., LARTIGAU, E., HAIE-MEDER, C. et al. Cervical cancer in the young woman. Contracept. Fertil. Sex., v. 22, n.6, p. 405-409, Jun. 1994.
22. HONORE, L. H., KOCK, M., BROWN, L. B. Comparison of oral contraceptive use in women with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol. Obstet. Invest., v. 32, n.2, p.98-101, 1991.
23. ITO, H., KUTUKI, S., NISHIGUCHI, I. et. al. Radiotherapy for cervical cancer with high-dose-rate brachytherapy correlation between tumor size, dose and failure. Radiother. Oncol., v. 31, n.3, p. 240- 247, Jun. 1994.
24. KATAOKA, M., KAWAMURA, M., NISHIYAMA, Y. et. al. Results of radiation therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix using high-dose-rate intracavitary irradiation. Nippon. Iga Ku. Hoshasen. Gakkai. Zasshi., v. 52, n.1, p. 62-69, Jan. 1992.
25. KJAER, S.K., ENGHOLM, G., DAHL, C. et. al. Case-control study of risk factors for cervical squamous- cell neoplasia in Denmark. Cancer. Causes. Control., v. 4, n.6, p. 513-519, Nov. 1993.
26. LANCTANO, R. M., MARTZ, K., MONTANA, G. S. et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. Cancer, v. 69, n.8, p. 2124-2130, Apr. 1992.
27. LOPES, R. L. M., SOUSA, I. E. O. Prevenção do câncer cérvico-uterino. Femina, v. 23, n.5, p. 463-467, jun. 1995.
28. LOVEJOY, N. C. Precancerous and cancerous cervical lesions: the multicultural "male" risk factor. Oncol. Nurs. Forum. v. 21, n.3, p. 497-504, Apr. 1994.
29. LOVEJOY, N.C., ANASTASI, J.K. Squamous cell cervical lesions in women with and without AIDS. Biochemical risk factors, prevention, and policy. Cancer. Nurs., v. 17, n.4, p.294-307, Aug. 1994.
30. LOWREY, G.C., MEN DENHALL, W.M., MILLION, R.R. Stage Ib or II a-b carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., v. 24, n.2, p. 205-210, 1992.

31. LUDWIG, H. Mulher e câncer. Ginecologia Obstetrícia Atual, v.4, n.2, p. 44-45, nov./dez., 1985.
32. MA, D. M. Outcome and complications of treatment by intracavitary afterloading radiotherapy in 143 patients with cervical cancer. Chung. Hua. Fu. Chan. Ko. Tsa. Chih. v.28, n.11, p.646-648, Nov. 1993.
33. MACKAY, E. V., BEISCHER, N. A., COX, L. W. et. al. Tratado de ginecologia ilustrado. 1. ed. Rio de Janeiro: Inter-Americana, 1985. Cap. 35, p. 409 - 436: Carcinoma da cervix uterina.
34. MARCIAL, V. A. et al. Radiation therapy of cervical cancer. Cancer, v. 71, n. 4, p. 1438- 1445, Feb. 1993.
35. MARIE, G., BARJOT, P., CROUET, H. et. al. Cervical cancer in the young woman. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., v. 22, n. 7, p. 743-747, 1993.
36. MIRANDA, C. R. R., FREITAS, M. M. S. Carcinoma do colo do útero: distribuição de algumas variáveis. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 17, n. 10, p. 1029-1032, nov./ dez. 1995.
37. MIZIARA FILHO, M. A. RADIOTERAPIA. In: PIATO, S. Dignóstico e terapêutica em ginecologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1986. Cap. 51, p. 416 - 419.
38. MORRIS, M., BURKE, T. W. Câncer cervical. In: COPELAND, L. J. Tratado de ginecologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara KOOGAN, 1996. Cap. 53, p. 934-950.
39. NIRUTHISARD, S., TRISUKOSOL, D. Male sexual behavior as risk factor in cervical cancer. J. Med. Assoc. Thai., v. 74, n. 11, p. 507-512, Nov. 1991.
40. NOVAK, E. R. Tratado de ginecologia. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. Cap. 12, p. 249-283: Carcinoma de cérvix.
41. PARAZZINI, F., VECCHIA, C. L., NEGRI, E. et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. Cancer, v. 69, n. 9, p. 2276-2282, May. 1992.

Falta uma folha dos RB.

**TCC
UFSC
TO
0039**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0039

Autor: Borges, Andréa Cam

Título: Carcinoma epidermóide do colo ut



972814720

Ac. 254185

Ex.1 UFSC BSCCSM